



L'IODE

CHEZ LA FEMME ENCEINTE OU EN DÉSIR DE GROSSESSE

LES INTERACTIONS AVEC LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



Dossier réalisé par Objectif Santé Environnement (OSE)
avec le soutien de l'Agence Régionale de Santé Nouvelle-Aquitaine

RAPPORT RÉDIGÉ PAR :

Ragnar Weissmann

(Docteur ès science microbiologie, toxicologie,
directeur scientifique Objectif Santé Environnement, OSE)

Docteur Laurent Chevallier

(Praticien attaché médecine environnementale, médecine interne, maladies multi-organiques,
CHU de Montpellier, Hôpital Saint Eloi)

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Nicolas Nocard

(gynécologue-obstétricien)

RELECTURE :

Catherine Bennetau-Pelissero

(PhD, HDR, Professeur à l'Unité ARNA UMR 1212 INSERM,
CNRS, Université de Bordeaux)

Jean-Baptiste Fini

(Co directeur de l'équipe RODEO, PhD, HDR, Professeur MNHN,
UMR 7221 CNRS/MNHN, Laboratoire PhyMA)

Thierry Pourcher

(Directeur de Recherche au CEA, Université Côte d'Azur, TIRO-MATOs - UMR E4320)

CITATION :

Ragnar Weissmann, Laurent Chevallier, Nicolas Nocard.

**L'iode chez la femme enceinte ou en désir de grossesse - les interactions avec
les perturbateurs endocriniens.** OSE, ARS N-A, 2021/08, 28 p.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	4
2. L'IODE ET LA GLANDE THYROÏDE	5
2.1 Les sources d'iode	5
2.2 Rappels de la physiologie thyroïdienne	5
3. POURQUOI S'INTÉRESSER AU STATUT EN IODE DE LA FEMME ENCEINTE ?	7
3.1 Les effets identifiés d'une carence modérée en iode pendant la grossesse	7
3.2 Le bon fonctionnement des hormones thyroïdiennes de l'embryon, sous dépendance des apports en iode maternel	8
4. COMMENT CONNAÎTRE LE STATUT EN IODE D'UNE FEMME ENCEINTE ?	9
4.1 La démarche du médecin traitant	9
4.2 L'enquête alimentaire, simple à réaliser orientée sur le statut en iode de la femme enceinte	10
5. COMMENT SURVIENT UN DÉFICIT EN IODE ?	13
5.1 Les apports insuffisants	13
5.2 Les substances et perturbateurs endocriniens pouvant freiner l'assimilation de l'iode	14
6. LES PERSONNES POUVANT ÊTRE LES PLUS À RISQUE D'APPORT INSUFFISANT EN IODE	19
7. LES IMPACTS DES POLLUANTS ET DOSAGES BIOLOGIQUES	21
8. LES MESURES COMPLÉMENTAIRES	22
8.1 La place des compléments alimentaires	22
8.2 L'activité physique - un allié de la thyroïde	23
8.3 Le stress - un ennemi de la thyroïde	24
8.4 Les possibles surcharges iodées	24
9. CONCLUSION	25
10. RÉFÉRENCES	26

1. INTRODUCTION

L'homme, comme les autres animaux vertébrés, n'est pas capable de synthétiser de l'iode et sa dépendance aux apports extérieurs est totale. Ils se réalisent quasiment uniquement par la voie alimentaire. La voie respiratoire pour les populations en bord de mer reste marginale.

Si les carences majeures en iode sont devenues rares en France grâce à des mesures de prophylaxie mises en place il y a quelques décennies, les déficiences modérées sont actuellement trop souvent négligées, alors qu'elles se développent.

Lors d'une grossesse les conséquences d'un apport insuffisant en iode, selon le degré de déficit d'apport, provoquent des effets délétères et irréversibles sur le développement de l'enfant, notamment sur le plan cérébral. Pourtant, de simples mesures applicables aisément pourraient participer à prévenir les troubles et pathologies liés à ces déficits.

Une sensibilisation renforcée vis-à-vis des professionnels de santé est indispensable, ainsi qu'auprès des femmes enceintes. Le but étant de fournir des conseils simples et pratiques pour optimiser les apports en iode. Par ailleurs, de nouveaux éléments doivent être pris en compte, dont deux essentiels. Le premier est lié aux observations démontrant qu'une carence en iode est rarement isolée mais s'intègre plus largement dans le cadre de multi déficits d'apports en d'autres micronutriments, en particulier du sélénium. Le deuxième est une meilleure connaissance des interactions environnementales, c'est-à-dire de l'influence néfaste de multiples toxiques dont divers polluants et contaminants de l'alimentation et de l'environnement. Ils limitent l'absorption d'iode et perturbent le bon fonctionnement des hormones thyroïdiennes.

2. L'IODE ET LA GLANDE THYROÏDE

2.1 Les sources d'iode

L'iode est un élément associé à l'eau de la mer, il est présent sous forme d'iodure I⁻ puis sous l'effet du rayonnement il est oxydé en I₂ à la surface des eaux.

Les eaux marines et par voie de conséquences les produits issus des mers en constituent le principal réservoir. Les aliments riches en iodes sont donc les coquillages notamment crus (huîtres), les algues et leurs extraits, ainsi que les poissons notamment crus, mais certains de ces aliments, notamment à l'état cru, sont contre-indiqués chez la femme enceinte à cause des risques microbiologiques (listériose ...) et des doutes sur la pollution chimique. On trouve également de l'iode dans les sols proches des mers et océans à cause de sa volatilité et également dans des sols géologiques lorsqu'une mer préexistait. Les végétaux en contiennent, en concentration variable, mais toujours faible. Ils ne constituent donc pas une source d'apport. En revanche, les herbivores, importants brouteurs d'herbe, et plus spécifiquement dans les élevages proches des côtes marines, peuvent en concentrer dans leurs muscles et fournir ainsi des viandes et les produits laitiers assez riches en iode. Une autre source beaucoup plus récente, et indirecte, est liée à l'utilisation des produits iodés désinfectants dans les élevages. Ils peuvent être utilisés notamment pour le lavage des pieds des vaches avant la traite, une partie de l'iode passant dans le lait. Il se retrouve alors ensuite dans les différents produits laitiers (Flachowsky *et al.*, 2014).

2.2 Rappels de la physiologie thyroïdienne

La synthèse des hormones thyroïdiennes se réalise après plusieurs étapes faisant intervenir différentes structures et hormones en amont de leurs sécrétions.

La thyroïde est une glande située à la base du cou (**Fig.1**), elle est formée de deux lobes latéraux, engendrant la sécrétion de deux hormones thy-

roïdiennes : la triiodothyronine dénommée « T₃ » contenant 3 atomes d'iode et la « T₄ » ou tétra iodothyronine ou thyroxine en contenant 4.

La T₃ est la forme biologiquement la plus active des hormones thyroïdiennes (10 fois plus que la T₄), elle provient à 80 % de la désiodation (perte d'un atome d'iode) de la T₄ considérée comme une pro hormone. Elle a une demi-vie de 7 jours, lorsque celle de la T₃ est de un jour. Si les hormones thyroïdiennes T₃ et T₄ circulante sont liées majoritairement à la TBG (« thyroxine binding globulin ») de façon réversible, seule la forme libre active pénètre dans les cellules pour agir.

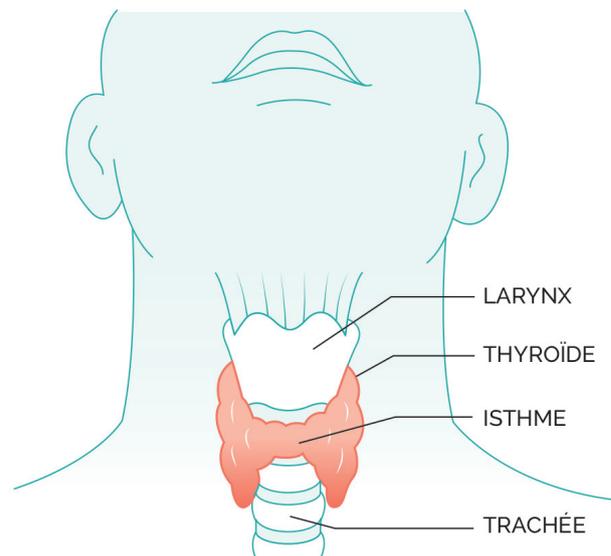


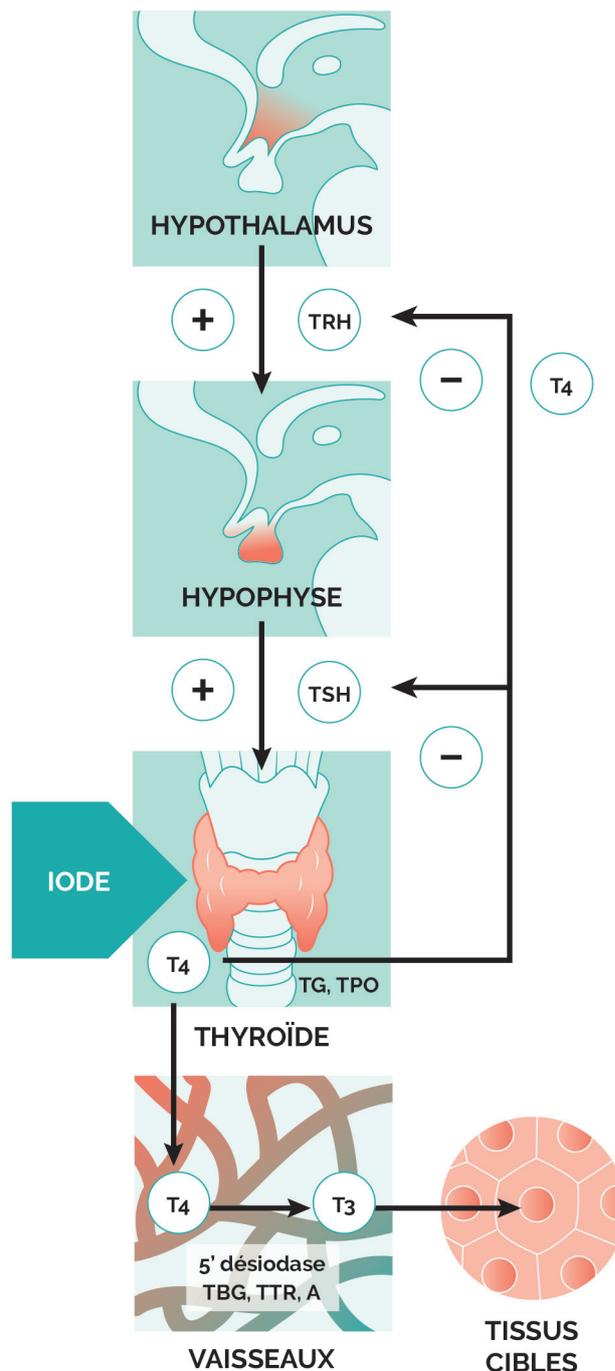
Figure 1 : La thyroïde, sa position anatomique

Le contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes est sous la dépendance de l'hypothalamus (**Fig. 2**) produisant la « thyrotropin releasing hormone » (TRH), un peptide qui agit sur la sécrétion de la « thyroid stimulating hormone » (TSH) produite par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. La TSH est une glycoprotéine qui stimule par voie sanguine la synthèse des hormones thyroïdiennes, essentiellement la T4. L'axe hypothalamo-hypophysaire est donc le complexe gérant les taux circulants d'hormones thyroïdiennes en situation physiologique normale. Stimulant la sécrétion, avec généralement, un rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes T3 et T4 sur la synthèse de TRH et de TSH. Mais certains travaux ont démontré qu'il existe aussi d'autres mécanismes de contrôle (Zwarthoed *et al.*, 2016).

Figure 2 : L'axe hypothalamo-hypophysaire thyroïdien et régulations des sécrétions des hormones thyroïdiennes (T4 et T3).

Glande thyroïde : thyroglobuline (TG), précurseur de T4 et T3, et thyroïde peroxydase (TPO), intervenant dans leur biosynthèse (cible de certains perturbateurs endocriniens).

Vaisseaux sanguins: T4 et T3 circulant sous forme libre (biologiquement active) et liée à des protéines de transport (TBG, thyroxine-binding globulin ; TTR, transthyréline ; A, l'albumine). La T4 est liée à 99,97 % à différentes protéines. La thyroxine 5'-désiodase transforme la T4 en T3, la forme physiologiquement la plus active.



3. POURQUOI S'INTÉRESSER AU STATUT EN IODE DE LA FEMME ENCEINTE ?

3.1 Les effets identifiés d'une carence modérée en iode pendant la grossesse

L'iode, indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes, assure chez le fœtus, le développement du système nerveux, optimise et renforce les capacités cognitives, d'apprentissage et le développement intellectuel (Levie *et al.*, 2019; Mughal *et al.*, 2018 ; Pop *et al.*, 1999; Colicchia *et al.*, 2014; Thorpe-Beeston *et al.*, 1991). Malheureusement, il a été estimé que 44,2 % des Européens, notamment les femmes enceintes et celles en âge de procréer, présentaient des déficits en iode (Andersson *et al.*, 2012). Une autre étude menée en France sur 111 femmes enceintes a montré que 66,3 % avaient une carence en iode durant le premier trimestre sur la base des concentrations d'iode urinaire recommandés par l'OMS (CUI 150-250 µg/L), 1 % de ces femmes une carence sévère (CUI <20 µg/L), 18 % une carence modérée (CUI 20 à 50 µg/L) et 47 % une carence légère (CUI 50-149 µg/L) (Brucker-Davis *et al.*, 2012).

Un déficit d'apport en iode, entraînant un défaut de fabrication des hormones thyroïdiennes, a des conséquences multiples : en cas de carence sévère, le nouveau-né ne se développera pas normalement et des retards mentaux majeurs sont observés dénommés « crétinismes » avec goitre myxoédémateux. L'observation de tels cas sont, heureusement, exceptionnels de nos jours en France, l'hypothyroïdie néonatale étant dépistée systématiquement en France, le 3e jour après la naissance depuis 1978 par le test de Guthrie. En revanche les formes de subcarences, parfois frustes ou asymptomatiques sont vraisemblablement sous-estimées. Une iodurie inférieure à 100 µg/L et inférieure à 50 µg/L a été constatée respectivement chez 30 % et 10 % des enfants (Marsot & Moulin, 2000). En ce qui concerne la femme enceinte, les données épidémiologiques témoignent d'une carence iodée modérée, homogène entre les différentes régions chez la majorité des femmes en-

ceintes vivant en France (Caron *et al.*, 2006).

Pendant la grossesse, l'impact de déficits même modérés d'apport en iode est significatif et peut entraîner une diminution du quotient intellectuel de plus de 10 points chez l'enfant et du développement psychomoteur (Bath *et al.*, 2013 ; Trumpff *et al.*, 2013 ; Abel *et al.*, 2017 ; Mughal *et al.*, 2018). À cette situation s'ajoute souvent une hyperactivité avec déficit d'attention aux conséquences multiples sur les plans scolaires, familiaux puis professionnels. Ainsi, de façon plus précise un statut inadapté en iode induit un déficit dans la prolifération et l'initiation de la migration neuronale (T3), du développement des axones et dendrites, un défaut de myélinisation, des troubles de la neurotransmission et une synaptogénèse insuffisante. Les anomalies du développement cérébral qui s'en suivent peuvent ne pas être identifiées dès le plus jeune âge mais progressivement, le plus souvent avec un temps de latence, au cours de l'évolution de l'enfant. En fait, une analyse clinique fine peut faire percevoir, dès la période néonatale, des capacités de perceptions de stimuli extérieurs altérés puis des retards moteurs même à minima. Les hormones thyroïdiennes au-delà de l'aspect neurologiques sont impliquées dans la croissance et la maturation de tous les tissus de l'organisme. D'où des retards de croissance en cas de déficit, des tendances aux troubles sensoriels avec notamment des troubles de l'audition. Elles régulent également la thermogénèse, l'homéostasie glucidique, lipidique et interviennent dans la synthèse des protéines. Les hormones thyroïdiennes jouent donc un rôle central dans le développement de l'enfant, la maturation des différents tissus et organes et pour l'adulte, dans son métabolisme et son équilibre homéostatique.

De nombreux éléments plaident pour souligner que la période la plus vulnérable de la carence en iode pendant la grossesse se situe lors du premier trimestre, ce qui correspond à la période où la production d'hormone est maternelle et à une période clé pour le bon développement du système nerveux central du futur enfant. L'objectif sanitaire à atteindre serait que toutes les femmes en âge de procréer et souhaitant avoir un enfant se précoc-

cupent de leur statut en iode dès l'arrêt de la pilule en cas de contraception.

RÉFÉRENCES NUTRITIONNELLES POUR L'APPORT SATISFAISANT EN IODE

(ANSES, 2016 b)

- 150 µg/jour chez l'adulte
- 200 µg/jour chez la femme enceinte ou allaitante
- 80 à 150 µg/jour chez l'enfant selon son âge (80 µg/jour de 1-3 ans, 90 µg/ jour de 4-6 ans, 120 µg/jour de 7 à 9 ans, 150 µg/jour chez à partir de 10 ans).

Les recommandations varient selon le pays et l'institution. A titre d'exemple l'OMS recommande 250 µg/jour pour les femmes enceintes et allaitantes (OMS, 2007) et les institutions allemandes 230 µg/jour (Koletzko *et al.*, 2018), tandis que l'EFSA (2014) considère un apport de 200 µg/jour comme adéquat.

L'absorption de l'iode par l'organisme est au-dessus de 90%. La concentration en iode de l'organisme est d'environ 10 à 15 mg, se situant à 80 % dans la thyroïde.

3.2 Le bon fonctionnement des hormones thyroïdiennes de l'embryon, sous dépendance des apports en iode maternel

Pendant toute la durée de la gestation, l'iode utilisé ne provient que des apports maternels. Au tout début de la grossesse, les besoins en iode croissent en raison de l'élévation de la clairance rénale maternelle consécutive à l'augmentation de la TBG sous l'effet de l'hyper-œstrogénie. L'hormone hCG stimule la glande thyroïde conduisant à une élévation transitoire de la T4 en début de grossesse. Le besoin en iode est plus important durant la grossesse due à l'augmentation de la production maternelle de l'hormone thyroïdienne, l'absorption d'iode par le fœtus, le placenta et le liquide amniotique. La grossesse se caractérise par des changements physiologiques entraînant une augmentation des besoins en iode (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Modifications physiologiques et conséquences au cours de la grossesse

Changements physiologiques	Changements de la fonction thyroïdienne
Augmentation de TBG et TTR	Augmentation des taux sériques de T4 totale et T3 totale
hCG	Augmentation de T4 libre et baisse de TSH
Augmentation du volume plasmatique	Augmentation du pool de T4 et T3
Augmentation de désiodation	Augmentation de dégradation T4 et T3
Augmentation de clairance urinaire de l'iode	Baisse de production hormonale (zones de déficit iodé)
Augmentation du volume thyroïdien maternel (inconstant)	Augmentation de Tg sérique

TBG= thyroxine binding protein ; hCG = human chorionic gonadotrophin ; TSH = thyroid stimulating hormone ; Tg = thyroglobuline ; transthyrétine (TTR); T4 = thyroxine ; T3 = triiodothyronine

En début de grossesse les hormones thyroïdiennes maternelles assurent les besoins du fœtus en traversant la barrière foeto-placentaire puis le fœtus produit progressivement ses propres hormones. La production commence à partir de la 11-12ème semaine d'aménorrhée (SA). Elle ne couvre pas les besoins mais elle augmente significativement à partir de la 18-20 SA (Haddow *et al.*, 1999 ; Polak *et al.*, 2014). On observe alors une mixité d'apport d'hormone thyroïdienne, mais le fœtus reste totalement dépendant des apports en iode de la mère. Ainsi même si la mère a un statut biologique en hormones thyroïdiennes normal, mais présente une insuffisance d'apport en iode, l'embryon n'optimisera pas sa propre synthèse sans que cela soit directement détectable. En plus, il a pu être démontré expérimentalement que si la thyroïde de la mère s'adapte assez aisément aux fluctuations d'apport en iode, cela est beaucoup moins vrai pour l'embryon. Plus sensible, cette thyroïde fœtale est sous influence car « perméable à l'iode, aux drogues antithyroïdiennes, aux anticorps anti-récepteurs de la TSH de la maladie de Basedow, aux anticorps anti-thyroperoxydase, à certains perturbateurs endocriniens et faiblement aux hormones thyroïdiennes (probablement de façon bidirectionnelle) » (Gricourt *et al.*, 2017). L'effet inhibiteur de la thyroïde fœtale est suspecté d'être plus important par rapport à celle de la mère.

4. COMMENT CONNAÎTRE LE STATUT EN IODE D'UNE FEMME ENCEINTE ?

4.1 La démarche du médecin traitant

Le médecin traitant commence l'examen de la thyroïde par la palpation du cou permettant de percevoir la présence d'un éventuel goitre, mais seuls ceux qui sont assez volumineux sont perceptibles. Le dosage en iode urinaire sur 24h reflète l'apport récent en iode alimentaire (excrété dans un délais de 24 à 48 heures). Toutefois, sa variabilité est élevée.

Selon l'AFFSA (2005), devenu ANSES « l'iode est mesuré dans tous les milieux biologiques. Dans la surveillance nutritionnelle des populations, on utilise comme biomarqueur l'iode mesuré dans les urines des nouveau-nés, des enfants, des adultes, et des femmes enceintes. La quantité d'iode peut être exprimée en concentration, être ajustée à la créatinine, ou au volume urinaire des 24h. La quantité d'iode mesurée dans le lait maternel est exprimée en concentration ou ajustée à l'apport en énergie. Les critères épidémiologiques permettant d'évaluer le statut en iode d'une population sont basés sur les concentrations médianes d'iode urinaire (WHO/UNICEF/ICCIDD 2001) ».

L'OMS, dès 2007, a recommandé d'évaluer l'état nutritionnel en iode des femmes enceintes sur la base de la concentration urinaire d'iode (CUI) sur 24 h et a proposé les seuils d'évaluation (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Evaluation du bilan iodé sur la base de la concentration de l'iode urinaire (CUI) dans différents groupes cibles (OMS, 2014)

Concentration médiane en iode urinaire (µg/l)	Apport d'iode
Femme enceintes	
<150	Insuffisant
150 – 249	Suffisant
250 – 499	Supérieur aux besoins
≥ 500	Excessif
Femmes allaitantes * et enfants de plus de 2 ans	
< 100	Insuffisant
≥ 500	Suffisant

*Bien qu'une femme allaitante ait les mêmes besoins qu'une femme enceinte, la concentration médiane de l'iode urinaire est plus faible car l'iode est excrété dans le lait maternel.

Malheureusement, ces dosages ne sont pas remboursés par la sécurité sociale (27 euros en moyenne) et ils ne sont pas utilisés en pratique courante mais pour des études épidémiologiques. De toute façon, l'interprétation du statut individuel en iode à partir d'un seul dosage est délicate compte tenu de grande variabilité individuelle quotidienne (35-40 %) en fonction des apports alimentaires. Le dosage sanguin en iode peut se pratiquer, mais les taux plasmatiques d'iode libre sont très faibles, le plus souvent à la limite du détectable donc difficilement interprétable, 80 % de l'iode étant concentré dans la thyroïde. De grands espoirs ont été mis dans le dosage de la thyroglobuline (Tg) dans le sérum ou dans le sang et il a été validé en tant que biomarqueur sensible du statut en iode adapté aux femmes enceintes et aux enfants en bas âge (Bath *et al.*, 2017 ; Farebrother *et al.*, 2019). Néanmoins, sa fiabilité est limitée et aucun seuil n'est actuellement véritablement défini. En plus, on se heurte à des difficultés techniques avec des valeurs différentes en fonction des kits de dosage utilisés par les laboratoires. Une étude récente suggère que la concentration d'iode dans le lait maternel est un biomarqueur plus précis du statut en iode dans ce groupe (Dold *et al.*, 2017).

De façon indirecte, le dosage des hormones thyroïdiennes donne une approche, qu'il convient de bien interpréter. En situation physiologique normale on peut observer une augmentation modérée de la T4 libre au cours du premier trimestre de la grossesse (parallèlement à l'hCG), puis une réduction de sa concentration sanguine. En cas d'apport insuffisant en iode l'hypophyse va chercher à stimuler la thyroïde par l'intermédiaire de la TSH dont la valeur sanguine s'élève. S'en suit une augmentation de volume du parenchyme thyroïdien pouvant amener à l'apparition d'un goitre. Parallèlement, la T4, qui a tendance à diminuer naturellement, baisse de façon importante en cas du déficit en iode même modéré (Glinioer, 1997; Colicchia *et al.*, 2014) et la T3 également, mais dans une moindre mesure. On constate le plus souvent une assez bonne stabilité de son taux. Ainsi, par rapport aux normes admises, une TSH haute, T4 basse et T3 stable ou légèrement abaissée indiqueraient un apport insuffisant en iode. Parfois, les chiffres sont marqués mais, le plus souvent, il faut interpréter des tendances à comparer aux résultats des examens précédents. Soulignons que les prises de sang pour les dosages thyroïdiens doivent être effectuées toujours aux mêmes heures. En effet il existe un rythme nyctéméral, c'est-à-dire un cycle biologique de 24 heures des sécrétions hormonales thyroïdiennes, le pic de sécrétion se situant le matin entre 8 et 9h, la baisse la plus significative étant entre 14h et 16h. Il importe également de bien s'assurer du bon fonctionnement du foie qui permet la transformation de la T4 en T3, ce n'est d'ailleurs pas le seul organe qui assure cette conversion, mais c'est le plus important. Un dosage des transaminases, des gamma GT (gamma glutamyl-transférases), phosphatases alcalines, bilirubines entrant dans le cadre du bilan hépatique est souhaitable. Un foie endommagé, ou la prise de médicaments hépatotoxiques, l'exposition à des polluants délétères pour le foie peuvent perturber le bilan thyroïdien.

4. 2 L'enquête alimentaire, simple à réaliser oriente sur le statut en iode de la femme enceinte

La plupart des denrées alimentaires ne contiennent qu'une faible quantité d'iode. La consommation régulière des aliments les plus riches en iode permettent d'assurer un bon statut en iode (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Principaux aliments apportant de l'iode

Aliments	Précisions
Sel iodé	Le sel marin, contrairement à ce que l'on pourrait supposer contient très peu d'iode : la récolte se fait par évaporation, l'iode étant volatile disparaît également avec lui. Le sel dit « iodé » est uniquement issu d'une iodation volontaire du sel. Les teneurs en iode du sel iodé sont assez fluctuantes car l'iode est peu stable.
Produits de la mer, les poissons, crustacés, mollusques, algues marines	Tous les produits de la mer contiennent de l'iode mais à des concentrations variables (voir infra). Les algues marines, notamment sous forme sèche, si elles sont trop consommées peuvent entraîner des risques de surcharge en iode.
Produits laitiers	Le lait et les produits laitiers contiennent naturellement de l'iode. Il est issu de l'accumulation de l'iode lors de la digestion par les animaux des végétaux ayant poussé sur des sols en contenant. L'alimentation des animaux d'élevage est aussi assez souvent supplémentée en iode. L'autre source provient des produits de désinfection iodés dans les élevages (voir supra), considérée comme un « apport » alimentaire indirect.
Œufs ,céréales	Les concentrations en iode sont sous la dépendance de la nature des sols sur lesquels sont produites les céréales.
Viande des herbivores	Les herbivores consomment de très forts volumes d'herbe. L'iode lorsqu'il est présent se concentre dans les muscles, en quantité variable selon la nature des sols des régions (plus en Normandie, Bretagne, Vendée, Aquitaine... que dans les Alpes).

D'après les données de la table Valeix (2003) et la table CIQUAL (Ciqual, ANSES) les aliments les plus riches en iode sont les poissons, les mollusques et les crustacés ainsi que le lait. Les produits de la mer ont des teneurs variables en iode (**Tableau 4**). Mais l'iode étant volatil la teneur moyenne dépend aussi du type de plat (cru, cuite à l'eau, grillée ...), la préparation des repas chauds pouvant entraîner une perte de l'iode (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Produits de la mer à forte teneur en iode

Produits de la mer	Concentration moyenne en iode en µg/100g
Maquereau, cuit au four	54,8
Huitre creuse, crue	101
Moule, bouillie	106
Crevette, cru / cuite	120 / < 5
Saumon d'élevage, bouilli / grillé	200 / 56,8

La consommation de poisson marin inquiète souvent les femmes enceintes compte tenu de la pollution des mers largement médiatisée, quelles réponses médicales doivent être faites par les médecins et les professionnels de santé ? Les degrés de contamination des mers sont très variables, les zones de pollution évoluant et il n'existe malheureusement pas de cartographie, en temps réel, de ces zones. Une surveil-

lance concernant les polluants « spécifiques » est assurée par différents organismes publics en France qui définissent des normes de qualité environnementale à la fois pour les masses d'eau côtières et les masses d'eau de transition (Manche par exemple).

Scientifiquement, on considère aujourd'hui qu'il y a plus de risque à ne pas consommer du poisson qu'à en consommer. Il faut de préférence consommer de petits poissons gras comme la sardine, le pilchard ou le hareng. Ils sont riches en oméga 3, ils ont une durée de vie courte et étant planctophages ils n'accumulent que très peu les substances nocives. Il est donc essentiel de toujours fournir aux patientes un certain nombre de recommandations et d'explications. On doit conseiller d'éviter certains types de poissons (voir l'encadré) qui, étant des prédateurs en bout de chaîne, ont tendance à accumuler les contaminants. La mer Baltique apparaît aussi comme assez fortement polluée et la consommation des harengs de cette zone est déconseillée pour les femmes enceintes.

PRÉCAUTIONS POUR FEMMES ENCEINTES ET ALLAITANTES ET ENFANTS EN BAS ÂGE

(Recommandations d'ANSES, 2013 et 2016a)

- éviter à titre de précaution de consommer les poissons les plus contaminés : requins, lamproies, espadons, marlins (proche de l'espadon) et sikis (variété de requin).
- limiter la consommation de poissons prédateurs sauvages susceptibles d'être contaminés (lotte ou baudroies, loup ou bar, bonite, empereur, grenadier, flétan, brochet, dorade, raie, sabre, thon ...) ainsi que les poissons d'eau douce fortement bio-accumulateurs (anguille, barbeau, brème, carpe, silure ...).

Notons qu'il y a eu aussi une forte contamination au Césium radioactif de l'Océan Pacifique secondairement à la catastrophe de la centrale nucléaire de Fukushima en 2011. En 2020, le gouvernement a de nouveau autorisé la consommation du poisson et fruits de mer venant des côtes de Fukushima (National Geographic, 2021). Même si l'augmentation des cancers de la thyroïde observée est globalement attribué à un effet de dépistage, des doutes subsistent concernant, entre autres les effets d'une exposition chronique à des faibles doses de différents radionucléotides.

Il est indispensable de bien informer également les femmes enceintes que si pollution il y a, notamment au mercure, le sélénium présent dans la chair des poissons forme avec le mercure un composé insoluble qui neutralise en grande partie l'effet toxique. Mais tous les mécanismes ne sont pas entièrement compris et l'effet protecteur dépendrait en partie de la spéciation, c'est-à-dire de la forme du mercure et du sélénium (Spiller, 2017). Il est nécessaire de souligner aussi qu'il y a toujours eu du mercure dans les océans par un fond géochimique qui comporte aussi de l'arsenic et de l'aluminium. Bien sûr, différentes activités industrielles ont favorisé leurs fortes concentrations dans certaines zones, d'où parfois des pollutions majeures.

Parallèlement, ce sont les acides gras oméga 3 à longue chaîne des poissons qui assurent un bon développement cérébral des enfants. L'étude de Rochester (Strain *et al.*, 2015), jamais remise en question indique ainsi qu'il y a plus d'avantage à consommer du poisson notamment par l'apport en acide gras oméga 3 que l'inverse.

En l'état des connaissances, les recommandations du Plan National Nutrition Santé (PNNS, mangerbouger.fr) sont tout à fait pertinentes : consommer 2 fois par semaine du poisson, dont 1 poisson gras (portion de 100g), et un poisson maigre ou « blanc ». Cela est en cohérence avec les recommandations de l'ANSES (voir l'encadré). Les coquillages et notamment la consommation des produits crus qui contiennent les

plus fortes teneurs en iode, est toutefois déconseillé aux femmes enceintes par précaution du aux risques liés aux micro-organismes (salmonelles, *Listeria*, *Escherichia coli*), des phycotoxines (toxines d'algues, diarrhéiques, paralysantes ou amnésiantes) ou des parasites (anisakidose dans les poissons crus, par exemple).

5. COMMENT SURVIENT UN DÉFICIT EN IODE ?

L'iode est le substrat primordial pour la synthèse des hormones thyroïdiennes et les besoins en iode sont accrus pendant la grossesse comme nous l'avons vu. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pendant la gestation, les besoins en iode se situent entre 150 et 249 µg/j (WHO, 2014).

5.1 Les apports insuffisants

Historiquement, on s'est aperçu que dans les régions montagneuses (Alpes, Himalaya...) la fréquence des goitres était plus importante, et on observait beaucoup plus de personnes porteuses de crétinismes myxoédémateux que dans le reste de la population. Le mécanisme de ces pathologies secondaires liées à des carences sévères en iode est connu depuis environ un siècle et a entraîné plusieurs mesures de prophylaxie, dont les plus emblématiques et efficaces ont consisté à ajouter, historiquement dans certains pays, de l'iode dans l'eau de robinet (Squatrito *et al.*, 1986 ; Yazipo *et al.*, 1995), et de proposer du sel avec ajout d'iode, le sel iodé.

L'approche clinique permet d'orienter le diagnostic de déficit d'apport en iode.

L'interrogatoire porte sur :

- Les ATCD (antécédents) personnels et familiaux d'hypothyroïdie, de maladie de Hashimoto.
- Les pathologies digestives sources de malabsorption, l'essentiel de l'absorption de l'iode se situant au niveau du duodénum.
- Les habitudes alimentaires (tableaux 3 et 4).

Bien questionner les personnes ayant opté pour des restrictions alimentaires avec notamment absence de consommation de produits laitiers et de viande.

Les personnes végétariennes ne consommant pas de poissons, crustacés, sont à risque et encore plus les végétariens. Néanmoins, la consommation d'algues marines de substitution apporte de l'iode à des teneurs élevées, notamment les algues sous forme sèche, ce qui pose d'autres types de problèmes. Ces apports peuvent être de plus de 600 µg/j et engendrer divers troubles (voir infra). L'ANSES (2018) déconseille la consommation d'algues et compléments alimentaires à certaines populations à risque, aux femmes enceintes et allaitantes et prévient que la consommation régulière peut entraîner une surcharge en iode et des dépassements des limites supérieures de sécurité. Dans certains pays grands consommateurs d'algues comme le Japon, il existe des pratiques de « dé-iodation » des algues alimentaires.

Soulignons que la consommation régulière d'algues marines n'est pas à encourager d'autant qu'elle induit aussi l'absorption de métaux lourds en excès comme le mercure ou l'arsenic. En revanche, les microalgues (spiruline etc.) ont des quantités d'iode négligeables.

L'examen clinique :

- Recherche par la palpation d'un goître, d'une peau sèche, d'une tendance à l'exophtalmie.
- Les examens paracliniques d'imagerie et de laboratoire.
- Echographie thyroïdienne, bilan thyroïdien et hépatique, bilan urinaire.

5.2 Les substances et perturbateurs endocriniens pouvant freiner l'assimilation de l'iode

L'absorption de l'iode par l'organisme est importante et on considère actuellement que, hormis les populations spécifiques (certains végans), le risque de statut inadapté en iode en France est souvent plus lié aux expositions aux « compétiteurs » de l'iode empêchant son accumulation dans la cellule qu'aux déficits d'apports. Ceux-ci peuvent être naturels ou de synthèse. Il s'agit d'une source de préoccupation majeure concernant les polluants et contaminants, les connaissances étant encore parcellaires mais faisant l'objet de nombreuses recherches.

Comment agissent ces substances ? Pour la plupart elles empêchent ou freinent l'entrée de l'iode dans les cellules thyroïdiennes et elles limitent de facto son assimilation par les cellules. Le transporteur d'iode est une protéine présente sur la membrane des cellules thyroïdiennes appelé NIS (symporteur de l'iode). Il assure l'entrée de l'iode (iodure I⁻) dans la cellule par un mécanisme actif (par couplage avec du Na en utilisant le gradient généré par la Na/K ATPase). L'affinité du transporteur pour certains compétiteurs comme, par exemple, le perchlorate est plus élevée que pour l'iodure. Ainsi, diverses molécules inhibent l'entrée de l'iode en utilisant le même transporteur pour pénétrer dans la cellule.

Les molécules les plus emblématiques et les plus étudiées sont traitées ci-dessous de façon synthétique. On y retrouve deux grandes catégories de molécules perturbatrices en fonction de leurs mécanismes d'action :

- les molécules agissant comme substrats de la protéine transmembranaire, le symporteur sodium-iode (NIS) avec un effet compétiteur pour l'absorption de l'iode (nitrates, thiocyanates, perchlorates) ou inhibiteur du NIS sans être substrat (composés perfluorés).
- les molécules interférant principalement par des mécanismes différents décrits ci-dessous (isoflavones, bisphénols, filtres UV, triclosan, PCB, retardateurs de flamme, pesticides, phtalates).

LE PERCHLORATE

Il peut être présent dans l'eau à la suite de rejets industriels ou de pollutions parfois anciennes, toujours d'actualité sur des anciens terrains militaires et aéronautiques et due à son utilisation pour la fabrication d'explosifs. Le Nord de la France est le plus concerné, mais des pics de pollution de l'eau aux ions perchlorates ont aussi été révélés en Nouvelle-Aquitaine et en Occitanie (ANSES, 2014). Le perchlorate, auparavant utilisé dans le traitement du syndrome de thyrotoxicose (Fiore *et al.*, 2019), est connu pour inhiber l'absorption d'iode. Il a une affinité beaucoup plus forte que les nitrates et les thiocyanates pour la protéine transmembranaire : le symporteur sodium-iode (NIS), qui permet à l'iode de pénétrer activement dans les cellules. Quels types d'eau de boisson conseiller ? Pour l'eau du robinet il n'y a pas d'études épidémiologiques montrant un lien causal entre une exposition au perchlorate aux doses environnementales et des troubles thyroïdiens (Fiore *et al.*, 2019). Mais les ions perchlorates impactent les hormones thyroïdiennes de la mère pendant la grossesse (Steinmaus *et al.*, 2016), et traversent la barrière placentaire (Zhang *et al.*, 2016). On considérait jusqu'à récemment que le taux de perchlorates ne devait pas dépasser 15 µg/L pour l'adulte (défini à partir de la valeur toxicologique de référence, VTR de 0,7 µg /kg/

pc/jour établie par l'ANSES), mais la valeur guide a été abaissée à 5 µg/L par l'ANSES en 2018. Pour les femmes enceintes et pour l'eau des biberons des nourrissons, le taux de perchlorates dans l'eau ne doit pas dépasser 4 µg/L. Selon l'avis de ANSES du 8 avril 2014 les distributeurs d'eaux doivent limiter le taux de perchlorates à 4 µg/L pour l'ensemble de la population. Le conseil aux femmes enceintes est de se renseigner sur les indications mentionnées sur leur facture d'eau sur l'analyse d'eau ou de vérifier sur l'outil de ministère en ligne (<https://orobnat.sante.gouv.fr>) : taux de perchlorates inférieur à 4µg/L. La mention de ce taux de perchlorates n'est malheureusement aujourd'hui pas obligatoire et n'est donc pas indiqué par toutes les communes.

LES THIOCYANATES

Ces sont des compétiteurs avec une affinité moyen pour le NIS, plus faible que celle du perchlorate. Ils sont présents dans les choux et plus généralement les crucifères, encore appelé brassicacés, ainsi que dans les navets, le millet et le manioc. Ils sont souvent consommés en grande quantité par certaines populations africaines qui gardent individuellement leurs habitudes alimentaires en venant en France. Les thiocyanates d'une part bloquent la pompe à iodure et empêchent donc son absorption par la glande thyroïde et d'autres part inhibent une enzyme, la thyroid peroxydase (TPO), impliquée dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Schlienger *et al.*, 2003 ; Willemine & Lumen, 2017). Sur le plan pratique il ne s'agit pas d'interdire la consommation de choux et de divers crucifères comme les brocolis mais de limiter les portions, les prises pouvant s'effectuer 2 à 3 fois par semaine notamment chez les populations sensibles. Certaines techniques de préparation (trempage, lavage cuisson) permettent également de réduire voir de détruire partiellement (cuisson) ces substances « goitrogènes ». Il est indispensable de souligner que la concentration plasmatique des thiocyanates augmente par le métabolisme des cyanides lors du tabagisme. Il s'agit d'un argument de plus pour ne pas fumer à présenter aux femmes enceintes.

LES NITRATES

Les nitrates sont avant tout des substances naturelles que l'on trouve dans les plantes, ils représentent la forme d'utilisation de l'azote indispensable à leur croissance. Avec une affinité pour le NIS considérée comme faible par rapport au perchlorate et aux thiocyanates, différentes études indiquent que les nitrates ont des propriétés perturbatrices du système endocrinien et agissent sur l'axe thyroïdien, mais les données cliniques concernant les effets des végétaux sur l'homme sont faibles (Jannat *et al.*, 2014 ; Poulsen *et al.*, 2018). L'absorption de faible quantité de nitrates par les légumes ne pose pas de problème identifié pour la santé humaine et pourrait même avoir des effets bénéfiques par la formation d'oxyde d'azote (NO) dilatateur des vaisseaux. Il n'en va pas de même lors de l'absorption de fortes concentrations via des pratiques agricoles intensives, par l'utilisation d'engrais azotés et probablement par des expositions répétées à certains additifs alimentaires.

Les additifs de type nitrates et nitrites (E249 à E252) pour conserver des produits alimentaires comme les charcuteries sont également une source de préoccupation en fonction du degré de consommation. L'apport en nitrates peut également survenir avec l'eau de boisson, les taux y sont très variables en fonction de l'environnement et ne doivent pas dépasser des taux de 50 mg/L. Pourtant dans les zones d'actions renforcées (ZAR) en application de la directive Nitrate européenne de 1991 (consultable sur internet : Direction Régional de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement, DREAL), les teneurs en nitrates sont généralement supérieures. Il n'a pas été encore possible de définir exactement à partir de quel degré d'absorption de nitrates des effets délétères apparaissent pour la thyroïde et les risques de cancer du côlon.

Les deux conseils à donner aux femmes enceintes sont :

1. De vérifier le taux de nitrates sur la facture d'eau (inférieur à 20 mg/L, la norme pour les adultes est de 50 mg/L) ou en ligne (<https://orobnat.sante.gouv.fr>)
2. De ne pas consommer de charcuterie crue (risque de listériose), de fortement limiter la consommation de toutes les charcuteries et également celle du jambon « blanc », même celui annoncé « sans nitrites ». Ils peuvent contenir de fortes concentrations de nitrates, mais aussi de nitrites, la mention « sans nitrites » indiquant juste qu'il n'y a pas de nitrites ajoutés. Il faut conseiller aussi de choisir de préférence des légumes bio qui concentrent moins de nitrates, de réduire la consommation des légumes réputés les plus concentrés en nitrates, notamment certains légumes feuilles (épinard, céleri), les radis et les betteraves même s'il est rare que pour ces derniers les consommations soient excessives. Les fruits sont moins concentrés en nitrates.

LES COMPOSÉS PERFLUORÉS (PFC)

Les PFC, utilisés notamment dans les revêtements de poêle, sont des inhibiteurs du NIS sans être un substrat. Leur impact sur l'axe et le taux des hormones thyroïdiens pendant la grossesse et la petite enfance a été bien documenté (Shah-Kulkarni *et al.*, 2018) notamment pour certains PFO (perfluoro-octanes) et PFOA (acide perfluoro-octanoïque). Le PFOS est interdit en UE pour certains usages depuis 2006. Des restrictions d'utilisation sont en cours en 2020 en Europe pour les PFOA et PFOS (acide perfluoro-octane-sulfonique). Les sources de PFO disparaissent progressivement de nos biens de consommation ainsi que des pratiques industrielles. Mais il existe une pollution historique, toujours présente dans l'environnement, due à la persistance des substances perfluorées. Ces polluants « éternels » sont désormais restreints par la convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants (POP), mais les PFOS et des PFOA, sont remplacés par des variantes à chaînes de carbones plus courtes (PFBS, PFHxA ...) très stables avec des effets sanitaires et environnementaux encore mal connus.

Il est conseillé d'éviter l'usage des emballages antiadhésifs et imperméabilisés (cartons de pizzas, de gâteaux, de popcorns, barquettes en polystyrène) de fast-food pouvant représenter une voie d'exposition alimentaire (Averina *et al.*, 2018 ; Sun *et al.*, 2018). Les poussières domestiques constituent également une source d'exposition (Esteban, 2019), d'où l'intérêt d'augmenter la fréquence de l'aération des logements. Les poêles à revêtement antiadhésifs représentent une source mineure de contamination à condition d'opter pour des produits de qualité et de marque, non rayés, non usés par des lavages successifs en machine, garantissant un risque de migration très faible. Les produits antitaches, graisses pour ski et la Wax des planches de surfs, ainsi que les tissus imperméabilisés sont des contaminants environnementaux et leur usage doit être proscrit pendant la grossesse. Les effets sur les réponses immunitaires des enfants exposés in utero au PFOA ont été démontrés dans des cohortes de nouveau nés (Grandjean *et al.*, 2012).

LES ISOFLAVONES

Ce sont des substances naturelles présentes presque exclusivement dans les légumineuses tels que le soja, et par conséquent dans des nombreux produits se substituant à la viande (tofus, galettes ou steaks, boulettes diverses). L'exposition de la population française aux isoflavones, notamment à la génistéine et à la daidzéine, est parfois importante due au changement des habitudes alimentaires (végétarisme et véganisme) et aux modes de préparations culinaires modernes. Les effets phyto-œstrogéniques sont bien documentés, pouvant aller jusqu'à prolonger le cycle menstruel chez des grandes consommatrices (>50 mg/j) de soja (Lee *et al.*, 2019). Dans son rapport de 2005, Afssa (devenu ANSES) conseille d'éviter pour les

nourrissons et les enfants en bas âge l'utilisation de formules infantiles à base de soja. Pour les femmes enceintes ou allaitantes, l'ANSES (2019) recommande que la limite de 1 mg/kg de poids corporel et par jour d'isoflavones aglycones, susceptible d'avoir des effets indésirables pour le fœtus, ne soit pas dépassée. Chez les femmes enceintes, la consommation excessive de soja pourrait entraîner des faibles poids à la naissance et des durées de gestation plus courte si l'on se réfère aux observations menées chez le rat (Cao *et al.*, 2015). Toutefois, à ce jour, la seule étude qui ait été menée chez l'homme en Asie (Chen *et al.*, 2021) ne révèle pas d'effet chez les bébés garçons et une augmentation tout juste significative du poids de naissance chez les filles. Mais la population de référence (sans isoflavone) est très réduite ne permettant pas de tirer des conclusions définitives. De plus, il existe des différences inter-populationnelles quand à l'aptitude de la flore intestinale des populations à transformer la daidzéine en (S)-(-)-Équol et à l'éliminer dans les urines. Ceci pourrait jouer un rôle dans les différences d'effets observés sur la santé de populations différentes (Song *et al.*, 2006 ; Setchell & Clerici, 2010). Certains éléments scientifiques laisseraient penser que la flore intestinale des Asiatiques freine l'absorption des isoflavones (Vergnes *et al.*, 2009). Les effets « goitrogènes » des isoflavones ont été clairement démontrés chez les nourrissons, mais restent plus controversés en ce qui concerne leurs effets cliniques à long terme (Ariyani *et al.*, 2018). Les études récentes confirment les risques potentiels d'une alimentation riche en soja (Margaret *et al.*, 2018) interagissant avec les récepteurs des hormones thyroïdiennes (T3), les transporteurs, ou avec la captation de l'iode (Hüser *et al.* 2018 ; Ariyani *et al.*, 2018). Les isoflavones ne semblent pas poser de problèmes chez les personnes ayant un statut en iode suffisant, mais dans les cas des grossesses à risque, notamment en cas de d'hypothyroïdie congénitale, l'exposition aux isoflavones pourrait être un facteur aggravant (Messina & Redmond, 2006). Il est donc conseillé d'utiliser un questionnaire pour évaluer les habitudes alimentaires et les perceptions des patientes.

Malgré les bonnes qualités nutritionnelles du soja, sa consommation est déconseillée pendant la grossesse et dans le cas d'hypothyroïdie et sous traitement au levothyrox (Fruzza *et al.*, 2012). Il est possible de réduire le taux d'isoflavones par 80 % en évitant les produits à base de soja industriels prêts à consommer et en cuisinant soi-même. Les haricots de soja et les protéines texturés doivent être préparés comme le cassoulet : Les protéines texturées doivent être trempées dans l'eau durant 5 minutes et les haricots secs de soja pendant une nuit, On jette alors la première eau, et on cuit le soja pendant 10 minutes avant de jeter la deuxième eau de cuisson (Fernandez-Lopez *et al.*, 2016). La recette peut ensuite être suivie selon son goût.

LES BISPHÉNOLS

Le bisphénol A (BPA) est un perturbateur endocrinien reconnu qui peut affecter les hormones sexuelles et la thyroïde (Andrianou *et al.*, 2016 ; Mughal *et al.* 2018). L'exposition prénatale au BPA (le BPA traverse le placenta) est également suspectée d'augmenter le risque de troubles neurocomportementaux chez l'enfant (Mughal *et al.*, 2018) sur la base de certaines études chez le rongeur. Interdit dans les contenants avec un contact direct avec les produits alimentaires, le BPA a été remplacé par d'autres bisphénols, notamment le bisphénol S. Ces produits de substitution sont moins étudiés mais agissent eux aussi sur le système endocrinien et la thyroïde (Mughal *et al.*, 2018). En fait on considère que toute la population est imprégnée à des degrés divers selon la vaste étude de bioimprégnation « Estéban » (Esteban, 2019). L'étude Estéban a permis également d'associer le taux d'imprégnation à certains comportements. Ainsi, le taux d'imprégnation des bisphénols S et F est plus élevé chez les enfants qui mangent régulièrement du poisson préemballé (Esteban, 2019).

LES FILTRES UV

De nombreux filtres UV organiques présents entre autres dans les crèmes solaires (benzophénones et cinnamates), ont été identifiés comme possédant des propriétés perturbatrices endocriniennes avec des activités oestrogéniques, anti-androgéniques mais également thyroïdiennes (Wang *et al.*, 2016). La concentration de benzophénone-3 dans l'urine des femmes enceintes a été associée à une baisse de taux des hormones thyroïdiennes (Kim *et al.*, 2017 ; Krause *et al.*, 2018). L'utilisation de cosmétiques sans benzophénone-3, polluant ayant une demi-vie courte, permet une diminution significative des concentrations urinaires pour ces polluants dès les premiers jours (Kim G *et al.*, 2016). Face aux risques des filtres chimiques, les crèmes solaires faisant appel aux filtres minéraux (dioxyde de titane ou oxyde de zinc) sont parfois recommandées, mais certaines marques ont recours en plus aux filtres minéraux sous forme nanométrique. Ceux-ci pourraient aussi présenter des risques pour la santé et particulièrement pour le système endocrinien et la thyroïde (Tassinari *et al.*, 2014), notamment en situation de co-exposition à d'autres polluants tels que le bisphénol A (Guo *et al.*, 2019) et certains métaux lourds.

LE TRICLOSAN

Ce biocide (antibactérien), problématique d'un point de vue sanitaire, est de nos jours d'utilisation très réglementé en Europe et son usage est limité dans les cosmétiques. Mais certaines dentifrices et bains de bouche renferment encore le triclosan à des concentrations faibles. Ce polluant est retrouvé dans l'organisme de la majorité de la population, dans le liquide amniotique (Woodruff, 2011 ; Haug *et al.*, 2018) et dans l'urine (Wang *et al.*, 2017). Un niveau d'imprégnation élevé de triclosan a été associé à un taux plus faible des hormones thyroïdiennes (Paul *et al.*, 2012 ; Wang *et al.*, 2017).

Chez l'animal, le triclosan peut provoquer une altération de la composition du microbiote intestinal et une perturbation de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes. Cette perturbation pourrait entre autres favoriser un gain de masse grasseuse et donc jouer un rôle dans l'obésité infantile (Lankaster *et al.*, 2013).

LES PCB

Les Polluants Organiques Persistants (POP) tels que les dioxines et PCB (polychlorobiphényles) sont des polluants historiques figurant parmi des polluants les plus documentés. Interdits en France depuis 1987, la présence de PCB dans l'environnement et le taux d'imprégnation des tissus et des liquides biologiques (sang, lait maternel etc.) est en fort déclin. Mais en raison de leur grande stabilité chimique et physique et leur caractère rémanent et lipophile, ils sont toujours présents et s'accumulent dans les tissus gras des animaux. Les PCB sont par conséquent mesurés à des niveaux de concentrations quantifiables chez près de la totalité des femmes enceintes (ELFE, 2017). Leur impact sur la croissance et le développement a été bien documenté tout comme leur capacité de perturber l'homéostasie des hormones thyroïdiennes (Meeker, 2010 ; Curtis *et al.*, 2019 ; Li *et al.*, 2018). L'exposition prénatale aux PCB (produits animaliers contaminés, essentiellement les produits gras) a été associée à des effets délétères liés à un dysfonctionnement thyroïdien, tels qu'un indice de masse corporelle (IMC) élevé, des déficits cognitifs, de l'autisme, ou des TDAH (Troubles Déficit de l'Attention / Hyperactivité) (Mughal *et al.*, 2018).

LES RETARDATEURS DE FLAMME

Bromés, chlorés ou phosphorylés, ces produits sont omniprésents dans les produits de consommation courante (tissus, mobilier, produits électroniques ...). Ils y sont incorporés pour les protéger contre le risque d'embrasement en cas de feu et se retrouvent dans la poussière domestique (Krol *et al.*, 2014 ; Meeker *et al.*, 2010). L'étude Estéban (Esteban, 2019) a associée la fréquence de l'aération du logement aux niveaux d'imprégnation des retardateurs de flamme bromés, plus l'aération est fréquente moins l'exposition est

forte. Leurs effets sur l'axe thyroïdienne ont été démontrés mais dépendent de la catégorie du retardateur de flamme (Hill *et al.*, 2018 ; Meeker *et al.*, 2010).

LES PESTICIDES

Les troubles thyroïdiens sont suspectés d'apparaître à la suite de l'exposition à de nombreux pesticides selon un rapport de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, 2013). Ces effets sont essentiellement renseignés par des études scientifiques menées sur les animaux. La réduction de l'exposition aux pesticides est toutefois conseillée aux femmes enceintes pour de nombreuses raisons.

« Les effets sur la production hormonale par la glande thyroïdienne sont présentés dans le rapport *Endocrine Disruptors : From Scientific Evidence to Human Health Protection*, de la professeure Barbara Demeneix et du docteur Rémy Slama, réalisé à la demande de la Commission PETI du Parlement européen, et remis en mars 2019. L'Agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA, 2013) indique que 117 pesticides sur 287 affectent les hormones thyroïdiennes. Selon le CNRS, les pathologies en relation avec le système hormonal thyroïdien sont susceptibles d'être causées par des perturbations du système endocrinien [OMS, 2012] » Source : Assemblée nationale (2019).

LES PHTALATES

Ces substances sont utilisées comme plastifiant pour rendre les plastiques plus souples (exemple : PVC) et comme fixateurs de parfum. Ils se retrouvent dans de nombreux produits du quotidien : jouets, dispositifs médicaux, parfums et cosmétiques, peintures, produits ménagers, matériaux de construction, encres etc. Par voie de conséquence toute la population en est imprégnée (ELFE, 2017). Tous les phtalates ne sont pas à considérer de la même manière, certains sont interdits ou restreints (< 0,1%) dans les biens de consommation dans l'Union européenne, notamment le phtalate de di-(2-éthylhexyle) (DEHP), Benzyle Butyle Phtalate (BBP), le DiButyle Phtalate (DBP), et le and DiIsoButyle Phtalate (DIBP). Les phtalates peuvent interférer avec la signalisation thyroïdienne (Boas *et al.*, 2010). La majorité des données concerne le DEHP (Kim *et al.*, 2017), mais d'autres phtalates, notamment le DBP, semblent également perturber l'axe thyroïdien (Nassan *et al.*, 2019).

6. LES PERSONNES POUVANT ÊTRE LES PLUS À RISQUE D'APPORT INSUFFISANT EN IODE

On incrimine toujours les niveaux sociaux-culturels dans les déséquilibres nutritionnels quand on s'intéresse aux carences d'apport en micro nutriments (dont l'iode) mais le surpoids et l'obésité peuvent aussi être évoqués. Il s'agit d'une réalité statistique mais pas d'une fatalité. Dans la pratique quotidienne des médecins, il est tout à fait possible de délivrer des informations nutritionnelles simples que les patientes comprennent très bien. Il importe avant tout de les sensibiliser à ce que doit être un bon équilibre nutritionnel, la tâche étant facilitée par les campagnes publiques et les recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS).

Parmi les femmes à risque de déficit d'apport en iode il y a celles qui fument. Elles sont d'autant plus sujettes aux déséquilibres d'apports alimentaires, que le plus souvent elles s'imposent une alimentation de type restrictif. De nombreuses personnes suivant également des régimes totalement inadaptés sont donc aussi à risque. Plus surprenant, à priori, est l'observation que les nullipares (femmes qui n'ont pas eu d'enfants) sont également plus à risques que les femmes de plus de 35 ans ayant déjà des enfants (ELFE,

2017). L'interprétation pouvant être avancée est que les mères ayant des enfants font davantage attention à l'équilibre nutritionnel de la famille et par voie de conséquence au leur.

Certains aliments peuvent freiner l'absorption de l'iode (**Tableau 5**). Les personnes africaines qui gardent des habitudes de consommation organisées autour d'apports importants en millet et manioc sont également à risque d'apport insuffisant en iode.

Tableau 5 : Aliments limitant l'absorption de l'iode

Aliments freinant l'assimilation d'iode*
Crucifères : choux , brocolis, chou-fleurs, chou de Bruxelles, chou Kale (par la présence de thiocyanates)
Manioc , millet (par la présence de thiocyanates)
Légumes à feuille de type épinard , céleri ; betteraves , radis (par la présence de nitrates)
Charcuterie (par la présence des nitrates et nitrites)
Soja notamment sous forme de tofu ** (par la forte concentration en isoflavones)

*Ces aliments ne sont pas à éliminer des rations alimentaires, ils peuvent être pris en petite portion par exemple 2 à 3 fois par semaines en accompagnement d'autres légumes.

** le soja est un perturbateur endocrinien agissant sur les hormones thyroïdiennes par l'action de 2 isoflavones : la génistéine et la daidzéine

Le dépistage des risques de dysthyroïdies chez des patients doit comprendre les situations suivantes

(Gricourt *et al.*, 2017) :

- Antécédents personnels ou familiaux de pathologie auto-immune ou thyroïdienne
- Goitre
- Antécédents de chirurgie ou d'irradiation thyroïdienne ou cervicale
- Traitements à effets thyroïdien potentiel (amiodarone, produit iodés radiologique)
- Infertilité, troubles du cycle avec anovulation
- Femme > 30 ans
- Diabète de type 1 ou pathologie auto-immune autre
- Antécédent de fausse couche ou d'accouchement prématuré
- Vivant dans une zone présumée de carence iodée

Les déficits d'apports en iode sont rarement isolés.

Les déficits d'apport en iode concernent généralement plusieurs autres carences en micronutriments comme cela s'observe lors d'une alimentation déséquilibrée. Or, certains types de déficits notamment en sélénium (**Tableau 6**) aggravent les troubles thyroïdiens. En effet le sélénium, notamment en forme de sélénoprotéine, intervient dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes en particulier sur le bon fonctionnement des désiodases qui contiennent toutes du sélénium (Vinceti, 2017).

Dans ce contexte, il faut également noter qu'un microbiote intestinal déséquilibré favorise un dysfonctionnement par le biais d'une modification de l'absorption de divers éléments dont l'iode et du sélénium (Fröhlich & Wahl, 2019).

Tableau 6 : Groupes d'aliments riches en sélénium (CIQUAL, ANSES)

Groupes d'aliments	Teneur moyenne en µg/100g
Thon à l'huile	310
Thon au naturel	305
Porc	182
Cabillaud	136
Canard	124
Champignon	120
Lieu noir	120

7. LES IMPACTS DES POLLUANTS ET DOSAGES BIOLOGIQUES

Les polluants et contaminants peuvent agir schématiquement à plusieurs niveaux ; soit sur la régulation de la thyroïde en amont (axe hypothalamo hypophysaire), soit sur l'absorption de l'iode par la cellule comme compétiteurs au niveau des transporteurs membranaires (NIS), soit par les protéines transportant les hormones thyroïdiennes à travers le corps : transthyrétine (TTR), globuline liant la thyroxine (TBG pour Thyroxine Binding Globulin) et l'albumine. Des perturbateurs endocriniens délogent les hormones thyroïdiennes de ces transporteurs affectant leur biodisponibilité ce qui impacte le fœtus. Toute substance hépatotoxique (polluant, médicament...) affecte aussi la désiodation de T4 en T3 active et affecte donc le métabolisme thyroïdien puis général.

Actuellement on considère qu'un déficit d'apport alimentaire en iode associé à une exposition à des polluants n'additionnent pas les risques mais les multiplient. Si l'adulte peut en partie compenser les effets d'une exposition aux compétiteurs de l'iode au niveau du NIS, par des apports en iode plus importants, le fœtus n'a pas cette capacité .

Tableau 7 : Principaux contaminants « du quotidien »

Substances ou familles de substances	Dosages possibles
Dioxine, PCB et PBDE	Sérum Demi-vie : 15 jours à plusieurs années (PCB28, PCB52, PCB101, PCB118, PCB153, PCB180)
Composés perfluorés (PFC)	Sérum Demi-vie de PFOS et PFOA : plusieurs années
Bisphénols (BPA, BPS, BPF)	Urine Demi-vie BPA de 4h-6h
Perchlorate	Urine Demi-vie : 8h-12h
Nitrates	Urine Demi-vie : 5h

Substances ou familles de substances	Dosages possibles
Isoflavones	Urine Demi-vie variable selon les composés Plasma 80% des isoflavones passent dans le sang
Pesticides*	Urine (organophosphates) Sérum (organochlorés) demi-vie : variable
Phtalates	Sérum ou Urine Demi-vie de métabolites : 8h - 24h
Triclosan	Urine Demi-vie : environ 21h
Filtres ultraviolets (benzophénones)	Urine Demi-vie : 1h-16h Benzophénone-3 glucuro-conjuguée
BHT (butylhydroxy-toluène, anti-oxydant)	Urine Demi-vie : plusieurs heures à plusieurs jours BHT et BHT-COOH partiellement éliminé par voie urinaire
Retardateurs de flamme (bromés, phosphatés)	Sérum Demi-vie : plusieurs années

* tous les pesticides ne sont pas à considérer de la même manière. Les organochlorés sont aujourd'hui pour la plupart interdits d'emploi, mais possèdent une grande rémanence dans l'environnement. L'EFSA a rapporté que 101 des 287 molécules pesticides examinés peuvent affecter les hormones thyroïdiennes (EFSA, 2013).

Les polluants prioritaires et leurs possibilités de dosage, essentiellement dans le cadre d'études épidémiologiques, ont été regroupés (**Tableau 7**) par famille de substances pour simplifier la lecture. Ces polluants peuvent être dosés (protocoles non encore systématiquement standardisés) dans le sérum ou l'urine. Les dosages permettront de soit de détecter une contamination avec des Polluants Organiques Persistants (POP : PCB, retardateurs de flamme bromés) soit de démontrer des expositions récentes (bisphénols, benzophénone, phtalates) permettant d'orienter les pratiques.

8. LES MESURES COMPLÉMENTAIRES

8.1 La place des compléments alimentaires

Si certaines suppléments nécessaires pendant la grossesse, notamment en acide folique, en vitamine D, sont parfaitement codifiées et font l'objet de recommandations précises, d'autres restent à affiner. Un apport systématique sous forme de complément alimentaire en iode est-il justifié sous forme de compléments alimentaire ? Pourrait-on l'incorporer à l'acide folique (vitamine B9) donné assez systématiquement aux femmes enceintes ? Les avis divergent (Andersen & Laurberg, 2016). Certaines études suggèrent des bénéfices d'une supplémentation des femmes enceintes même faiblement ou moyennement déficitaires en iode (Caron, 2009; Censi *et al.*, 2019), mais également qu'une légère surcharge pourrait compenser la présence des certaines molécules perturbatrices de la thyroïde (Lewandowski *et al.*, 2015). Mais la marche à suivre n'est pas encore tranchée. Selon un commentaire récent de la revue Prescrire, la prudence doit être de mise avec la prise de compléments alimentaires multivitaminiques contenant

de l'iode dont certains peuvent dépasser les seuils recommandés, ce qui pourrait être dangereux pour l'enfant à naître (Prescrire, 2021). Le plus pertinent en l'état des connaissances et méthodes d'évaluation est, après l'examen clinique et l'interrogatoire, de préconiser avant tout de favoriser la consommation des aliments qui sont naturellement riches en iode (ANSES, 2017) en évitant les produits freinant l'absorption de l'iode et perturbant la synthèse des hormones thyroïdiennes. Mais mieux vaut être précautionneux et rappeler que les aliments d'origine marine les plus riches en iode sont aussi, pour certains, les produits crus contre-indiqués chez la femme enceinte.

Selon Jean Baptiste Fini du CNRS, Laboratoire Physiologie Moléculaire et Adaptation (communication personnelle), une supplémentation « n'a pas d'effets néfastes même si des effets bénéfiques sur le développement cognitif de l'enfant ne sont pas forcément associés ». C'est également la conclusion d'une étude clinique qui a suivi 90 femmes enceintes italiennes supplémentées en iodate de potassium (225 µg/j) avant la 12^{ème} semaine jusqu'à 8 semaines après l'accouchement (Censi *et al.*, 2019).

Si actuellement, la supplémentation périconceptionnelle en iode ne fait pas partie des recommandations en obstétrique en France, ce n'est pas le cas en Allemagne, pays faiblement à modérément carencé en iode. Les institutions allemandes considèrent que la plupart des besoins supplémentaires durant la grossesse peuvent être couverts par l'alimentation sauf l'acide folique et l'iode. Il est donc recommandé aux femmes allemandes enceintes (en l'absence de dysthyroïdie maternelle) de supplémenter quotidiennement avec 100 à 150 µg d'iode (références nutritionnelles pour les femmes enceintes en Allemagne = 230 µg/j), si possible avant le début de la grossesse (Koletzko *et al.*, 2018). En France, la supplémentation de 100 µg en iode est recommandé pour les femmes présentant un risque élevé de déficience pour diverses raisons, « l'habitat en zone de carence ; tabagisme ; grossesses rapprochées ; régimes restrictifs ou régimes alimentaires particuliers (végétarisme, végétalisme) ; nausées ou vomissements limitant les apports alimentaires » (ANSES, 2017).

Une supplémentation d'iode doit donc être décidée au cas par cas selon le diagnostic médical, selon l'enquête alimentaire effectuée et le bilan thyroïdien. En effet, les apports en iode ont tendance à s'amenuiser : les femmes enceintes ne consommant pas systématiquement du sel iodé, en plus la consommation du sel doit rester modérée, et elles ne mangent pas suffisamment des produits de la mer (**Tableau 1**).

Une autre piste serait d'utiliser systématiquement du sel iodé dans la production alimentaire pour l'homme et pour l'alimentation des animaux d'élevage, mais aussi, comme pour le sel iodé, de iodurer des huiles de table à destination des femmes enceintes. Cette approche de l'apport en huile iodée a déjà été utilisée pour lutter contre des goitres mais les protocoles mettaient en œuvre de fortes doses ce qui peut entraîner le risque de surcharge iodée (Elnagar *et al.*, 1995). L'évaluation alimentaire de l'apport précis en iode représente actuellement un défi, mais sera facilité, entre autres, par une réévaluation du taux d'iode dans le sel de table.

8.2 L'activité physique - un allié de la thyroïde

L'exercice physique, important au sein de tout programme de santé, stimule le système endocrinien. Il aide, notamment, à réguler l'action des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Hackney & Saeidi, 2019). Mais cette interaction est complexe et dépend, entre autres de la durée et de l'intensité de l'exercice et de l'état

nutritionnel. Il est à noter qu'un bon équilibre des hormones thyroïdiennes est particulièrement importante chez les sportifs de haut niveau afin d'optimiser les performances physiques (masse musculaire...). En revanche, un excès d'efforts physiques chez une personne insuffisamment préparée physiquement peut entraîner une baisse du niveau circulant des hormones thyroïdiennes, notamment de la T3.

8.3 Le stress – un ennemi de la thyroïde

Un niveau de stress élevé et chronique a des effets notables sur le système hormonal et favorise l'apparition d'un dérèglement thyroïdien. Il existe une forte relation entre les niveaux de cortisol sécrétés par les glandes surrénales en réponse au stress et le taux de TSH (Walter *et al.*, 2012). Le stress est donc un facteur de risque non négligeable d'hyperthyroïdie. Le stress agit également sur le système immunitaire et peut être associé aux maladies auto-immunes de la thyroïde (en particulier la maladie de Basedow).

8.4 Les possibles surcharges iodées

Les excès en iode ne sont habituellement pas alimentaires mais iatrogènes, c'est à dire occasionnés par un traitement médical, à l'exception de fortes consommations d'algues marines ou, potentiellement de complémentaires alimentaires contenant de l'iode. Elles ne seront pas traitées en détail dans le présent rapport, mais il est nécessaire de souligner les sources potentielles d'excès d'iode :

- Antiseptiques à base de polyvidone iodée (Bétadine®) comportant des risques d'absorption systémique avec le passage de l'iode dans le sang à travers la peau et les muqueuses (Safran 1982 ; Heriault, 2000). Leur utilisation est déconseillée par précaution en cas de plaies profondes, pendant la grossesse, l'allaitement, chez les nourrissons (<1 an) et pour la désinfection du cordon ombilical. Le risque de faux positif lors du dépistage néonatal de l'hypothyroïdisme congénital est à considérer.
- Agents de contraste intraveineux iodés pour radiographie (300 mg d'iode / mL, variable selon les produits) comportant un risque théorique d'hypothyroïdie néonatale lié à l'exposition anténatale. Néanmoins la surcharge en iode est ponctuelle et les études disponibles indiquent l'absence de risque particulier.
- Certains médicaments, notamment l'Amiodarone (Cordarone®), utilisé en cardiologie comme anti-rythmique, sont associés à des risques de thyrotoxicose. Avec une structure proche de celles des hormones thyroïdiennes et très riche en iode (approx. 37% d'iode / mg), l'amiodarone est lipophile et tend à s'accumuler dans les tissus adipeux, le foie, les poumons, le tissu cardiaque, les muscles ainsi que la thyroïde. Selon le dictionnaire médical VIDAL (Vidal.fr), la référence des professionnels de santé, il est contre-indiqué à partir du 2^e trimestre (4^e mois) de la grossesse, dû aux risques d'anomalie de la glande thyroïde chez le nouveau-né.

Même si les conséquences cliniques sont généralement faibles, un probable dysfonctionnement thyroïdien impose le suivi des patients spécifiquement vulnérables, tels que les fœtus et le nouveau-né, et les personnes avec des pathologies thyroïdiennes existantes (Leung, 2014).

9. CONCLUSION

Il est indispensable de bien identifier les femmes à risque de déficit d'iode et de dysfonctionnements thyroïdiens dès le début de la grossesse, idéalement en période pré-conceptionnelle et pour toutes les femmes en âge de procréer. Avoir conscience que les compétiteurs de l'absorption de l'iode, essentiellement de synthèse sous forme de contaminants et de polluants, sont une source de préoccupation qui majore les risques. Il sera souhaitable d'obtenir un remboursement du dosage de l'iodurie sur 24h, tout en sachant des limites actuelles de ce dosage, voire couplé à un dosage de la thyroglobuline (Tg).

En pré-conceptionnel le bilan minimum pourrait comprendre le dosage de T3 et T4 libre, de TSH et de l'iodurie des 24 heures. Des dosages complémentaires suivants peuvent être recommandés : sélénium, ferritine, vitamine A, vitamine D (25OHD3), vitamine B9, vitamine B12. Selon le contexte, les dosages peuvent également porter sur la T3 reverse, le taux des anticorps Ac anti TPO, l'indice homa (glycémie/insuline) et la CRP ultra sensible.

On pourrait suggérer que les dosages d'iode urinaire non remboursés actuellement par la sécurité sociale les soient pour les femmes enceintes.

Pour des conseils pratiques à délivrer aux femmes enceintes, se référer au document d'information « Conseils pour avoir un bon statut en iode chez la femme enceinte : les 12 recommandations », rédigé par les auteurs de ce rapport et disponible auprès de l'Agence Régional de Santé Nouvelle-Aquitaine.

10. RÉFÉRENCES

- **Abel, M.H., Caspersen, I.H., Meltzer H.M., et al. (2017).** Suboptimal Maternal Iodine Intake Is Associated with Impaired Child Neurodevelopment at 3 Years of Age in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Nutr* 147, pp. 1314–1324.
- **Andersson, M., Karumbunathan, V., Zimmermann, M.B. (2012).** Global iodine status in 2011 and trends over the past decade *J Nutr* 142, pp. 744-750.
- **Andersen, S.L. & Laurberg, P. (2016).** Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations *Eur Thyroid J* 5, pp. 35-43.
- **Andrianou, X.D., et al. (2016).** Human Exposures to Bisphenol A, Bisphenol F and Chlorinated Bisphenol A Derivatives and Thyroid Function. *PLoS ONE* 11(10), p. e0155237.
- **Averina, M., Brox J., Huber S., & Furberg A.S. (2018).** Perfluoroalkyl substances in adolescents in northern Norway: Lifestyle and dietary predictors. *The Tromso study, Fit Futures 1. Environ Int* 114, pp. 123-130.
- **AFFSET (2005).** Évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires. <https://www.anses.fr/system/files/NUT-RA-impactiode>
- **Afssa (2005).** Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations.
- **ANSES (2013).** Avis de l'ANSES relatif aux recommandations sur les bénéfices et les risques liés à la consommation de produits de la pêche dans le cadre de l'actualisation des repères nutritionnels du PNNS.
- **ANSES (2014).** Campagne nationale d'occurrence de polluants émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine, Perchlorates et Nitrosamines, Rapport d'appui scientifique et technique, p. 3-51.
- **ANSES (2016a).** Poissons et produits de la pêche, conseil de consommation, plaquette.
- **ANSES (2016b).** Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective : Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. <https://www.anses.fr/fr/content/iode>
- **ANSES (2017).** Avis de l'ANSES : Risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport au cours de la grossesse de vitamine D et d'iode par des compléments alimentaires impliqués dans des cas de nutrivigilance.
- **ANSES (2018).** Avis relatif au risque d'excès d'apport en iode lié à la consommation d'algues dans les denrées alimentaires.
- **ANSES (2019).** Avis relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes. Saisine n° 2017-SA-0141, 53 p.
- **Ariyani, W., Iwasaki T., Miyazaki, W., et al. (2018).** A Possible Novel Mechanism of Action of Genistein and Daidzein for Activating Thyroid Hormone Receptor-Mediated Transcription *Toxicol Sc* 164(2), pp. 417-427.
- **Assemblée nationale (2019).** Rapport d'information N° 2483, 4 oct 2019. Les perturbateurs endocriniens présents dans les contenants plastiques, présenté par Claire Pitollat et Laurianne Rossi.
- **Bath, S.C, Steer, C.D., Golding, J., et al. (2013).** Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 382(9889), pp. 331-7.
- **Bath, S.C., Pop, V.J., Furnidge-Owen, V.L., et al. (2017).** Thyroglobulin as a Functional Bio-marker of Iodine Status in a Cohort Study of Pregnant Women in the United Kingdom. *Thyroid* 27(3): 426-33.
- **Besancon, A., Beltrand, J., Gac, I.L., et al. (2014).** Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 170, pp.855-62.
- **Boas, M., Frederiksen H., Rasmussen, U.F., et al. (2010).** Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect* 118 (10), pp. 1458-64.
- **Brucker-Davis, F., Ferrari, P., Gal, J., et al. (2012).** Iodine status has no impact on thyroid function in early healthy pregnancy. *J Thyroid Res* 168764.
- **Cao, J., Echelberger, R., Liu, M., et al. (2015).** Soy but not bisphenol A (BPA) or the phytoestrogen genistein alters developmental weight gain and food intake in pregnant rats and their offspring. *Reprod Toxicol* 58, pp. 282-94.
- **Caron, P., Hoff, M., Bazzi, S., et al. (1997).** Urinary iodine excretion during normal pregnancy in healthy women living in the southwest of France: correlation with maternal thyroid parameters. *Thyroid* 7, pp. 749-754.
- **Caron, P.H., Glinoe, D., Lecomte, P., et al. (2006).** Apport iodé en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et l'allaitement. *Annales d'Endocrinologie* 67(4), pp. 281-286.

- **Caron, P. (2009).** Prevention of thyroid disorders in pregnant women J Gynecol Obstet Biol Reprod 38, pp. 574-579 .
- **Censi, S., Watutantrige-Fernando, S., Groccia, G., et al. (2019).** The Effects of Iodine Supplementation in Pregnancy on Iodine Status, Thyroglobulin Levels and Thyroid Function Parameters: Results from a Randomized Controlled Clinical Trial in a Mild-to-Moderate Iodine Deficiency Area. *Nutrients* : 11(11).
- **Chen, Y., Li, T., Ji, H., et al. (2021).** Associations of maternal soy product consumption and urinary isoflavone concentrations with neonatal anthropometry: A prospective cohort study. *Environ Pollut* 274, p. 115752.
- **CIQUAL, ANSES,** disponible sur [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/10530/iode-\(%C2%B5g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/10530/iode-(%C2%B5g-100g))
- **Colicchia, M., Campagnolo, L., Baldini, E., et al. (2014).** Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update* 20, pp. 884–904.
- **Curtis, S.W., Terrell, M.L., Jacobson, M.H., et al. (2019).** Thyroid hormone levels associate with exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls in adults exposed as children. *Environ Health* 18 (1), p.75.
- **De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E.K., et al. (2012).** Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline . *J Clin Endocrinol Metab* 97, pp. 2543-2565.
- **Demeneix, B. & Slama, R. (2019).** Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. Policy Department for Citizens' Rights and Constitutional Affairs, Directorate General for Internal Policies of the Union. <http://www.europarl.europa.eu/supporting-analyses>
- **Dold, S., Zimmermann, M.B., Aboussad, A., et al. (2017).** Breastmilk iodine concentration is a more accurate bio-marker of iodine status than urinary iodine concentration in exclusively breastfeeding women. *J Nutr* 147(4): pp. 528–37.
- **Dufour, P., Pirard, C., Seghaye, M.C., and Charlier C. (2018).** Association between organohalogenated pollutants in cord blood and thyroid function in newborns and mothers from Belgian population. *Environ Pollut* 238, pp. 389-396.
- **EFSA (2013).** Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile¹, in *EFSA Journal* 11(7), p. 3293.
- **EFSA (2014).** Scientific Opinion on Dietary reference values for iodine, *EFSA Journal* 12(5) 3660.
- **Elnagar, B., Eltom, M., Karlsson, F.A., et al. (1995).** The effects of different doses of oral iodized oil on goiter size, urinary iodine, and thyroid-related hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 80(3), pp. 891-7.
- **ELFE (2017).** Etudes et enquêtes imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011, Santé Publique France.
- **Esteban (2019).** Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition www.santepubliquefrance.fr/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes
- **Farebrother, J., Assey, V., Castro, M.C., et al. (2019).** Thyroglobulin markedly elevated in 6-24 month-old infants at both low and high iodine intakes and suggests a narrow optimal iodine intake range. *Thyroid* 29 (2), pp. 268-277.
- **Fernandez-Lopez, A., Lamothe, V., Delamplé, M., et al. (2016).** Removing isoflavones from modern soyfood: Why and how? *Food Chem* 210, pp. 286-294.
- **Fiore, M., Conti, G.O., Caltabiano, R., et al. (2019).** Role of Emerging Environmental Risk Factors in Thyroid Cancer: A Brief Review. *Int J Environ Res Public Health* 16, p. 1185.
- **Flachowsky, G., Franke, K., Meyer, U., et al. (2014).** Influencing factors on iodine content of cow milk. *Eur J Nutr* 53(2), pp. 351-65.
- **Fruzza, A.G., Demeterco-Berggren, C., Jones, K.L. (2012).** Unawareness of the Effects of Soy Intake on the Management of Congenital Hypothyroidism, *Pediatrics* 130.
- **Fröhlich, E. & Wahl, R. (2019).** Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease, *Trends in Endocrinol & Metab* 30(8), pp. 479-490
- **Glinoe, D. (1997).** The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18, pp. 404–33.
- **Grandjean, P., Andersen, E.W., Jørgensen, E.B., et al. (2012).** Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 307(4), pp. 391-397.
- **Gricourt, S., Peigne, M., Luton, D. (2017).** Pathologie

endocrinienne et grossesse (en dehors du diabète sucré). EMC - Obstétrique 12(2), pp. 1-24.

- **Guo, Y., Chen, L., Wu, J., et al. (2019).** Parental co-exposure to bisphenol A and nano-TiO₂ causes thyroid endocrine disruption and developmental neurotoxicity in zebrafish offspring. *Sci Total Environ* 10(650).
- **Hackney, A.C. & Saeidi, A. (2019).** The thyroid axis, prolactin, and exercise in humans. *Current opinion in endocrine and metabolic research*, 9, pp. 45–50.
- **Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., et al. (1999).** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341, pp. 549–55.
- **Haug, L.S., Sakhi A.K., et al. (2018).** In-utero and childhood chemical exposome in six European mother-child cohorts. *Environ Int* 121(1), pp. 751-763.
- **Heriault, F., Roberge, C., Lemoine, D., Starace, J. (2000).** Hypothyroïdie néonatale transitoire due à la povidone iodée : à propos d'un cas. *Journal de Pharmacie Clinique* 19(2), pp. 157-9.
- **Hill, K.L., Hamers, T., Kamstra, J.H., et al. (2018).** Organophosphate triesters and selected metabolites enhance binding of thyroxine to human transthyretin in vitro. *Toxicol Lett* 285, pp. 87-93.
- **Hüser, S., Guth, S., Joost, H.G., et al. (2018).** Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: a comprehensive safety evaluation. *Arch Toxicol* 92(9), pp. 2703–2748.
- **Jannat, M., Fatimah, R., Kishida, M. (2014).** Nitrate (NO₃⁻) and nitrite (NO₂⁻) are endocrine disruptors to downregulate expression of tyrosine hydroxylase and motor behavior through conversion to nitric oxide in early development of zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun* 452(3), pp. 608–613.
- **Kim, G.H., Kogut, K., Madrigal, D.S., et al. (2016).** Reducing phthalate, paraben and phenol exposure from personal care products in adolescents girls: findings from HERMOSA intervention study. *Envir Health Persp*, 35p.
- **Kim, S., Kim, S., Won, S., Choi, K. (2017).** Considering common sources of exposure in association studies - Urinary benzophenone-3 and DEHP metabolites are associated with altered thyroid hormone balance in the NHANES 2007-2008. *Environ Int* 107, pp. 25-32.
- **Koletzko, B., Cremer, M., Flothkötter, M., et al. (2018).** Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy – Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start – Young Family Network. *GebFra Science* 78 (12), pp. 1262-1282. www.gesund-ins-leben.de/inhalt/neue-nationale-empfehlungen-31134.html
- **Krause, M., Frederiksen, H., Sundberg, K., et al. (2018).** Maternal exposure to UV filters: associations with maternal thyroid hormones, IGF-I/IGFBP3 and birth outcomes. *Endocr Connect*, 7(2), pp. 334-346.
- **Krol, S., Namiesnik, J., Zabiegala, B. (2014).** Occurrence and levels of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in house dust and hair samples from Northern Poland; an assessment of human exposure. *Chemosphere* 110, pp. 91-6.
- **Lankester, J., Patel C., Cullen, M.R., et al. (2013).** Urinary triclosan is associated with elevated body mass index in NHANES. *PLoS One* 8(11), p. e80057.
- **Lazarus, J., Brown, R.S., Daumerie, C., et al. (2014).** European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 3, pp. 76-94.
- **Lee, A., Beaubernard, L., Lamothe, V., et al. (2019).** New Evaluation of Isoflavone Exposure in the French Population. *Nutrients* 11(10), p. E2308.
- **Leung, A. & Braverman, L. (2014).** Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol* 10, pp. 136–142.
- **Levie D., Korevaar, T.I.M., Bath, S.C., et al. (2019).** Association of maternal iodine status with child IQ: a meta-analysis of individual-participant data. *J Clin Endocrinol & Metab* 104 (12), pp. 5957-5967.
- **Lewandowski, T.A., Peterson, M.K., Charnley, G. (2015).** Iodine supplementation and drinking-water perchlorate mitigation. *Food & Chem Toxicol* 80, pp. 261-270.
- **Li, Z.M., Hernandez-Moreno, D., Main K.M., et al. (2018).** Association of In Utero Persistent Organic Pollutant Exposure With Placental Thyroid Hormones. *Endocrinology* 159 (10), pp. 3473-3481.
- **Luton, D., Fried, D., Sibony, O., et al. (1997).** Assessment of fetal thyroid function by colored Doppler echography. *Fetal Diagn Ther* 12, pp. 24–7.
- **Luton, D., Alberti, C., Vuillard, E., et al. (2011).** Iodine deficiency in northern Paris area: impact on fetal thyroid mensuration. *PLoS One* 6, p.e14707.
- **Margaret, A.A., Umbach, D., Zemel, B.S., et al. (2018).** A longitudinal study of estrogen-responsive tissues and hormone concentrations in infants fed soy formula. *J Clin Endocrinol Metab* 103 (5), pp. 1899-1909.

- **Meeker, J.D. (2010).** Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas* 66, pp. 236–241.
- **Meeker, J.D. & Stapleton H.M. (2010).** House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters. *Environ Health Perspect* 118(3), pp. 318-23.
- **Marsot, S. & Moulin, Ph. (2000).** Apports en iode et manifestations cliniques des carences iodées. *Cah Nutr Diet* 35, p.3.
- **Mughal, B.B., Fini, J-B., Demeneix, B.A. (2018).** Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine Connections* 7(4), pp. 160-186.
- **Nassan, F.L., Korevaar, T.I.M., et al. (2019).** Dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and serum thyroid hormones in men. *International Journal of Hygiene and Environ Health* 222(1), pp. 101-110.
- **National Geographic (2021).** Fukushima's tragic legacy radioactive soil, ongoing leaks, and unanswered questions, 3 Mars 2021.
- **OMS - WHO, UNICEF (2007).** Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: a joint statement by WHO and UNICEF. Geneva, World Health Organization, http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/WHOStatement_IDD_pregnancy.pdf
- **OMS (2012).** State of the Science of endocrine disrupting chemicals.
- **OMS (2014).** Concentration de l'iode urinaire pour la recherche d'un déficit du bilan iodé dans une population. Système d'informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux.
- **Paul, K.B., Hedge, J.M., Bansal, R., et al. (2012).** Developmental triclosan exposure decreases maternal, fetal, and early neonatal thyroxine: a dynamic and kinetic evaluation of a putative mode-of-action. *Toxicol* 300(1-2), pp. 31-45.
- **PNNS.** <https://www.mangerbouger.fr/Les-recommandations/Aller-vers/Le-poisson>
- **Polak, M. (2014).** Human fetal thyroid function. *Endocr Dev.* 26, pp.17–25.
- **Polak, M, Luton, D. (2014).** Fetal thyroidology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 28, pp. 161–73.
- **Pop, V.J., Kuijpers, J.L., van Baar, A.L., et al. (1999).** Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 50, pp. 149–55.
- **Poulsen, R., Cedergreen, N., Hayes, T., Hansen, M. (2018).** Nitrate: An Environmental Endocrine Disruptor? A Review of Evidence and Research Needs. *Disruptors, Envir Sc & Technol* 52(7).
- **Prescrire (2001).** Apports iodés excessifs pendant la grossesse : hypothyroïdie de l'enfant à naître" *Rev Prescrire* 41 (449); pp. 187-190.
- **Roti, E., Gnudi, A., Braverman, L.E. (1983).** The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 4, pp. 131–49.
- **Safran, M. & Braverman, L.E. (1982).** Effect of 14 days vaginal douching with polyvinylpyrrolidone-iodine on iodine absorption and thyroid function. *Obstet Gynecol* 60, pp. 35–40.
- **Schlienger, J.L., Grunenberger, F., Vinzio, S., Goichot, B. (2003).** Thyroïde et tabac des relations complexes smoking and the thyroid. *Ann Endocr* 64 (4), pp. 309-315.
- **Setchell, K.D. & Clerici, C. (2010).** Equol: history, chemistry, and formation. *J Nutr.* 140(7), pp. 1355S-62S.
- **Shah-Kulkarni S., Kim B.M., Hon, Y.C., et al. (2016).** Prenatal exposure to perfluorinated compounds affects thyroid hormone levels in newborn girls. *Environ Int.* 94, pp. 607-613.
- **Spiller, H. (2017),** Rethinking mercury: the role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity, *Clin Toxicol* 56(5), pp. 1-14.
- **Strain, J.J., Yeates, A.J., van Wijngaarden E., et al. (2015).** Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 months of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Amer J Clin Nutr.* 101 (3), pp. 530–537.
- **Steinmaus, C., Pearl, M., Kharazzi, M., et al. (2016).** Perchlorate exposure is widespread and can modulate maternal thyroid hormone during pregnancy, *Thyroid Hormones and Moderate Exposure to Perchlorate during Pregnancy in Women in Southern California.* *Environ Health Perspect* 124(6), pp. 861-7.
- **Shi, X., Han, C., Li, C., et al. (2015).** Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women. *China J Clin Endocrinol Metab* 100, pp.1630-1638.

- **Song, K.B., Atkinson, C., Frankenfeld, C.L., et al. (2006).** Prevalence of daidzein-metabolizing phenotypes differs between Caucasian and Korean American women and girls. *J Nutr* 136(5), pp.1347-51.
- **Squatrino, S., Vigneri, R., Runello, F., et al. (1986).** Prevention and treatment of endemic iodine-deficiency goiter by iodination of a municipal water supply. *J. Clin Endocrinol Metab*, 63, pp. 368-375.
- **Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E. et al. (2011).** Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21, pp. 1081-1125.
- **Sun, Q., Zong, G., Valvi, D., et al. (2018).** Plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and risk of type 2 diabetes: a prospective investigation among U.S. women. *Environ Health Perspect* 126(3), p. 037001.
- **Tassinari, R., Cubadda, F., Moracci, G., et al. (2014)** Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen. *Nanotoxicol* 8, 654-662.
- Teng, W., Shan, Z., Teng, X., et al. (2006). Effect of iodine intake on thyroid diseases in China *N Engl J Med*. 354, pp. 2783-2793.
- **Thorpe-Beeston, J.G., Nicolaidis, K.H., Felton, C.V., et al. (1991).** Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* 324, pp. 532-6.
- **Trumpff, C., De Schepper, J., Tafforeau, J., et al. (2013).** Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review. *J Trace Elem Med Biol* 27, pp. 174-183.
- **Valeix, P. (2003).** L'iode dans l'alimentation. In : L'iode, Dossier Scientifique de l'Institut Français pour la Nutrition, Paris, 13, pp.11-45.
- **Vergne, S., Sauvant, P., Lamothe, V., et al. (2009).** Influence of ethnic origin (Asian vs Caucasian), and background diet on the bioavailability of isoflavones. *Brit J Nutr*, 102(11), pp. 1642-1653.
- **Vinceti, M., Filippini, T., Cilloni, S., et al. (2017).** Health risk assessment of environmental selenium: Emerging evidence and challenges (Review). *Mol. Med. Rep.* 15, pp. 3323-3335.
- **Walter, K.N., Corwin, E.J., Ulbrecht, J., et al. (2012).** Elevated thyroid stimulating hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women. *Thyroid Res.* 5, p.13.
- **Wang, J., Pan, L., Wu, S., et al. (2016).** Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 13, p.782.
- **Wang, X., Ouyang, F., Feng, L., et al. (2017).** Maternal Urinary Triclosan Concentration in Relation to Maternal and Neonatal Thyroid Hormone Levels: A Prospective Study. *Environ Health Perspect* 125(6): p. 067017.
- **WHO (2007).** WHO assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Third edition. World Health Organization.
- **Willemin, M.E., & Lumen, A. (2017).** Thiocyanate: a review and evaluation of the kinetics and the modes of action for thyroid hormone perturbations. *Crit Rev Toxicol.* 47(7), pp. 537-563.
- **Woodruff, T.J., Zota, A.R., Schwartz, J.M. (2011).** Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003-2004. *Health Perspect* 119 (6), pp.878-885
- **Yazipo, D., Ngaindiro, L.F., Namboua, L., et al. (1995).** Combatting iodine deficiency : the iodization of water in the Central African Republic *Am. J. Public Health*, 85, p. 732.
- **Zhang T., Ma, Y., Wang, D., et al. (2016).** Placental transfer of and infantile exposure to perchlorate, *Chemosphere* 144, pp. 948-954.
- **Zwarthoed, C., Chatti, K., Guglielmi, J. et al. (2016).** Single-Photon Emission Computed Tomography for Preclinical Assessment of Thyroid Radioiodide Uptake Following Various Combinations of Preparative Measures. *Thyroid* 26, pp. 1614-1622.